

II. melléklet
Tudományos következtetések

Tudományos következtetések

Az ausztriai Egészségügy Biztonságának Szövetségi Intézete (BASG) és a németországi Gyógyszerek és Orvosi Eszközök Szövetségi Intézete (BfArM) közös GCP ellenőrzést bonyolított le 2019. október 14.-17. között a Navi Mumbai 400 701, Indiában található Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. szerződéses kutatási szervezetnél (CRO). Az ellenőrzés az ezen CRO által 2018-ban és 2019-ben a doxorubicin hatóanyaggal végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatra összpontosított. Az ellenőrzés során az alábbi kritikus észrevételekre került sor, melyek komolyan kétségbe vonják ezen biológiai egyenértékűségi vizsgálat adatainak megbízhatóságát:

- A szabad doxorubicin és doxorubicinol jelentett PK profilja számos esetben kivételesen hasonlónak bizonyult. Az ellenőrzés során elvégzett vizsgálat alapján egyértelmű, hogy a vizsgálati minták nem cserélődhettek fel véletlenül. A profilok közötti hasonlóság olyan mértékű volt, amely megmagyarázhatatlan, és komoly kétség merült fel azzal kapcsolatban, hogy a minták jelentett koncentrációi ezekből származnak-e.
- Az ellenőrzés során a vizsgálatot végző személyzet szándékosan rossz szobahőmérsékletet dokumentált, hogy úgy tűnjön, hogy a mintákat feldolgozó terület szobahőmérséklete az elfogadott tartományban van.

A BASG és a BfArM ellenőrzése során nyert megállapítások súlyossága és mértéke komoly aggodalomra ad okot a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. minőségirányítási rendszerének alkalmasságával és az ezen CRO által a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. név alatt létrehozott vizsgálóhely megalapítása óta szolgáltatott, és a gyógyszerek uniós forgalombahozatali engedélye iránti kérelmek alátámasztására benyújtott adatok általános megbízhatóságával kapcsolatban.

Ezért Németország (BfArM) 2020. február 19-én a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerint beterjesztési eljárást kezdeményezett és felkérte a CHMP-t, hogy vizsgálja ki a fenti aggályoknak a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. által, a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. név alatt létrehozott vizsgálóhely megalapítása óta lebonyolított klinikai vizsgálatok alapján az Unióban engedélyezett vagy engedélyezésre váró gyógyszerek előny-kockázat profiljával kapcsolatos hatását, és tegyen javaslatot ezen gyógyszerek forgalombahozatali engedélyének fenntartására, módosítására, felfüggesztésére vagy visszavonására.

A tudományos értékelés átfogó összefoglalása

A 2001/83/EK irányelv 10. cikkének (1) bekezdése szerint generikus gyógyszerek iránti kérelem esetén a biológiai egyenértékűség alapvető. A biológiai egyenértékűség megállapításának célja a generikus gyógyszer és a referencia-gyógyszer közötti biológiai gyógyszer-minőség egyenértékűségének igazolása, mely lehetővé teszi a referencia-gyógyszerrel kapcsolatos preklinikai és klinikai vizsgálatok áthidalását.

Amikor a biológiai egyenértékűség nem megalapozott, a biztonságosságot és a hatékonyságot nem lehet extrapolálni az uniós referencia-gyógyszerről a generikus gyógyszerre, mivel a két készítmény hatóanyagának biológiai hasznosulása különbözhet. Ha a generikus gyógyszer biológiai hasznosulása magasabb, mint a referencia-gyógyszer biológiai hasznosulása, az a betegek számára a tervezettnél nagyobb hatóanyag dózist eredményezhet, ami a mellékhatások előfordulási gyakoriságának vagy súlyosságának növekedéséhez vezethet. Ha a generikus gyógyszer biológiai hasznosulása alacsonyabb, mint a referencia-gyógyszer biológiai hasznosulása, az a betegek számára a tervezettnél alacsonyabb hatóanyag dózist eredményezhet, ami a hatékonyság csökkenéséhez, a terápiás hatás késedelméhez vagy akár hiányához vezethet.

A Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.-nél végzett közös GCP ellenőrzés megállapításainak súlyosságát és mértékét figyelembe véve, amelyek komoly aggályokat vetettek fel a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. minőségirányítási rendszerének alkalmasságát és az ezen CRO által

szolgáltatott, a gyógyszerek uniós forgalombahozatali engedély iránti kérelmét alátámasztó adatok általános megbízhatóságát illetően, a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. által a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. név alatt létrehozott vizsgálóhely megalapítása óta lebonyolított biológiai egyenértékűségi vizsgálatokból származó, és a gyógyszereknek az originális készítménnyel való biológiai egyenértékűségének igazolása céljából az illetékes hatóságokhoz benyújtott adatok nem tekinthetők megbízhatónak.

Az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűséget igazoló megbízható adatok hiányában, akár az engedélyezett, akár a forgalombahozatali engedélyre váró gyógyszerek előny-kockázat profilja önmagában a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. által létrehozott adatok alapján nem tekinthető pozitívnak a biológiai egyenértékűség igazolása szempontjából, mivel nem zárható ki a biztonságossággal/tolerálhatósággal vagy hatékonysággal kapcsolatos problémák lehetősége.

Bár ismert, hogy az indiai Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.-nél a múltban elvégzett felülvizsgálatok és ellenőrzések pozitív eredménnyel zárulhattak, a BfArM és BASG 2019-es közös ellenőrzése során nyert megállapítások a vállalati kultúra és minőségirányítás vonatkozásában szélesebb körű problémákra utalnak. Ezek érinthetik a vizsgálat lebonyolításának minden területét, és – természetükből adódóan – vagy nehézkes az igazolásuk, vagy nem lehetséges az észlelésük az ellenőrzés során. A közös ellenőrzés során nyert megállapítások természetét, súlyosságát és mértékét figyelembe véve, bármely más, a vizsgálóhelyen elvégzett ellenőrzés sem lesz kellően megnyugtató, mivel nem fog súlyos GCP szabálysértést igazolni, még annak fennállása esetén sem. Ezért megállapították, hogy ezen érvek nem igazolják, hogy támaszkodhatunk az említett vizsgálatokra. A CHMP kétséget kizáróan nem vetheti el, hogy az említett vizsgálatokat érintő kritikus GCP szabálysértések történtek a vizsgálóhelyen és véleménye szerint a vizsgálatokra nem támaszkodhatunk az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapítása során.

Az USA-ban az USA referencia-gyógyszerével lebonyolított biológiai egyenértékűségi vizsgálat eredményei rendelkezésre állnak. A 2001/83/EK irányelv 10. cikke szerint a biológiai egyenértékűséget uniós referencia-gyógyszerrel szemben kell igazolni. A nem uniós referencia-gyógyszerrel végzett biológiai egyenértékűségi vizsgálatok eredményei ezért nem fogadhatóak el a biológiai egyenértékűség igazolására.

Az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség igazolásának hiányában a 2001/83/EK irányelv 10. cikkének előírásai nem tekinthetők teljesítettnek, az érintett gyógyszerek hatékonyságát és biztonságosságát nem lehet meghatározni, így az előny-kockázat profil nem tekinthető pozitívnak. Ezért a CHMP az ezen beterjesztési eljárás keretében vizsgált összes gyógyszer forgalombahozatali engedélyének felfüggesztését javasolja.

A felülvizsgálatba bevont forgalombahozatali engedély iránti kérelmeket illetően a CHMP úgy véli, hogy a fenti magyarázatok alapján a kérelmezők nem nyújtottak be olyan információkat, amelyek lehetővé teszik az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapítását, és ezért jelenleg a forgalombahozatali engedély iránti kérelmek nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek.

A CHMP véleményének indoklása

Mivel:

- A CHMP figyelembe vette a 2001/83/EK irányelv 31. cikke szerinti eljárást azon gyógyszerek forgalombahozatali engedélyei és forgalombahozatali engedély iránti kérelmei vonatkozásában, amelyek esetében a biológiai egyenértékűségi vizsgálatok klinikai és/vagy bioanalitikai részeit a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd.-nél Navi Mumbaiban, Indiában végezték a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. név alatt létrehozott vizsgálóhely megalapítása óta;

- A CHMP megvizsgálta a forgalombahozatali engedélyek jogosultjai/kérelmezők által benyújtott adatokat és információkat, valamint a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. által biztosított információkat.
- A CHMP megállapította, hogy a vas-szacharóz vagy amoxicillin forgalombahozatali engedélyeinek alátámasztására benyújtott alternatív biológiai egyenértékűséget igazoló adatok vagy indoklások nem elégségesek az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség igazolásához. Továbbá, a CHMP megállapította, hogy a Panexcell Clinical Laboratories Priv. Ltd. nem biztosított olyan új információt, amely a vizsgáló csoportok következtetéseit megváltoztatná;
- A CHMP megállapította, hogy a forgalombahozatali engedélyt/forgalombahozatali engedély iránti kérelmet alátámasztó adatok hibásak és az előny-kockázat profil kedvezőtlennek tekintendő az I. mellékletben felsorolt, összes jóváhagyott gyógyszer és forgalombahozatali engedély iránti kérelem tekintetében.
- Ezért a 2001/83/EK irányelv 31. és 32. cikkével összhangban a CHMP az alábbi következtetésekre jutott:
 - a. Függesszék fel a forgalombahozatali engedélyeket azokra a gyógyszerekre, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapításához (I. melléklet), mivel a forgalombahozatali engedélyeket alátámasztó adatok hibásak, és ezen forgalombahozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 116. cikke értelmében nem kedvező.

A forgalombahozatali engedélyek felfüggesztése megszüntetésének feltételét a III. melléklet tartalmazza.
 - b. Azok a forgalombahozatali engedély iránti kérelmek, amelyekre vonatkozóan biológiai egyenértékűségi adatokat vagy indoklást nem nyújtottak be, vagy azokat a CHMP nem tartotta elégségesnek az uniós referencia-gyógyszerrel való biológiai egyenértékűség megállapításához (I. melléklet), nem felelnek meg az engedélyezés feltételeinek, mivel a forgalombahozatali engedélyeket alátámasztó adatok hibásak, és ezen forgalombahozatali engedélyek előny-kockázat profilja a 2001/83/EK irányelv 26. cikke értelmében nem kedvező.